

# Obesitat i control del pes corporal

**Immaculada Rafecas, José Antonio Fernández López, Xavier Remesar i Marià Alemany, Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona**

## 1. L'obesitat, causa de preocupació social

L'obesitat és una malaltia mal coneguda que afecta un nombre creixent de persones arreu del món [1]. L'increment de la incidència de l'obesitat en alguns països s'ha atribuït a un increment del consum de determinats aliments i, sobretot, de les disponibilitats energètiques, malgrat haver-se produït durant els últims anys un descens significatiu en el consum energètic, en disminuir la ingestió de greixos i de sucre [2, 3]. Aquesta contradicció és explicada per alguns com una conseqüència del sedentarisme, per d'altres per la incidència de gens que regulen l'obesitat i encara uns altres l'atribueixen a causes desconegudes complementades per tots aquests factors. Sigui com sigui, la morbiditat lligada a l'obesitat és considerable i també ho és la mortalitat addicional que genera [4].

La preocupació per l'obesitat ha generat un ampli debat en l'opinió pública, que és conseqüència de l'angoixa generalitzada davant una situació o amenaça a la qual no es troba solució. Aquesta impotència global ha originat una proliferació considerable de guaridors, entabanadors i aprofitats que exploten l'absència de solucions per part de la ciència mèdica ortodoxa. La constant culpabilització de l'obès perquè «menja massa», la trobem a tots els nivells, tant en la consideració de la gent del carrer com en els mateixos professionals que haurien de tractar la malaltia de base [5]. Aquest supòsit no té base científica aplicable en la major part dels obesos, ja que fins i tot amb els coneixements parcials de què disposem ara mateix sabem del cert que l'obesitat no té com a base un excés d'ingestió d'aliments i té molt més a veure amb un desequilibri hormonal [6]. Una altra cosa són les causes: podrien ser factors associats a alguns aliments, l'estrès de la vida quotidiana, el sedentarisme, la proporció de nutrients que ingerim, etc.; probablement no hi ha una sola causa i el problema és més complex del que habitualment creiem [7]. Tampoc no

hi ha solucions. La dieta, aplicada quasi universalment, pot fer perdre uns quilos... temporalment, a expenses d'agredir la nostra homeòstasi i de generar més problemes que sorgiran a llarg termini [8]. Malgrat tot, i malgrat l'escassíssima efectivitat, es continua recomanant la dieta fins i tot per al tractament d'obesos mòrbids [9].

La por social a l'obesitat és l'origen de la forta expansió que experimenten algunes malalties de l'alimentació, sobretot l'anorèxia i la bulímia. En alguns ambients aquesta expansió té les característiques d'una autèntica epidèmia [10] que s'autoalimenta: l'exposició als mitjans de comunicació social de malaltes sovint terminals d'anorèxia no fa disminuir el nombre de persones afectades; al contrari hi ha un cert efecte de propaganda que és nodrit continuament per la pressió psicològica de la publicitat i dels models de rol social que ens presenta. Les modes socials i la pressió de la publicitat segueixen sovint interessos econòmics molt forts que acaben condicionant en gran mesura una bona part dels comportaments i els hàbits alimentaris de la nostra societat, especialment del jovent, més permeable a aquesta mena de missatges [11, 12]. Tot això comporta una gran preocupació pels aspectes de salut relacionats amb l'alimentació i el manteniment del pes corporal dins de límits estèticament acceptables. Hi ha un fort condicionament públic en favor d'alguns aliments i en contra d'altres, sovint sense cap raó científica sòlida que l'empari [13, 14]. Malgrat tota aquesta preocupació manifesta, no hi ha un increment de la recerca en aquest camp [15]. De fet, pel que fa a l'obesitat, sols proliferen i tenen èxit comercial els tractaments alternatius de nul·la eficàcia.

## 2. Mecanismes de control del pes corporal

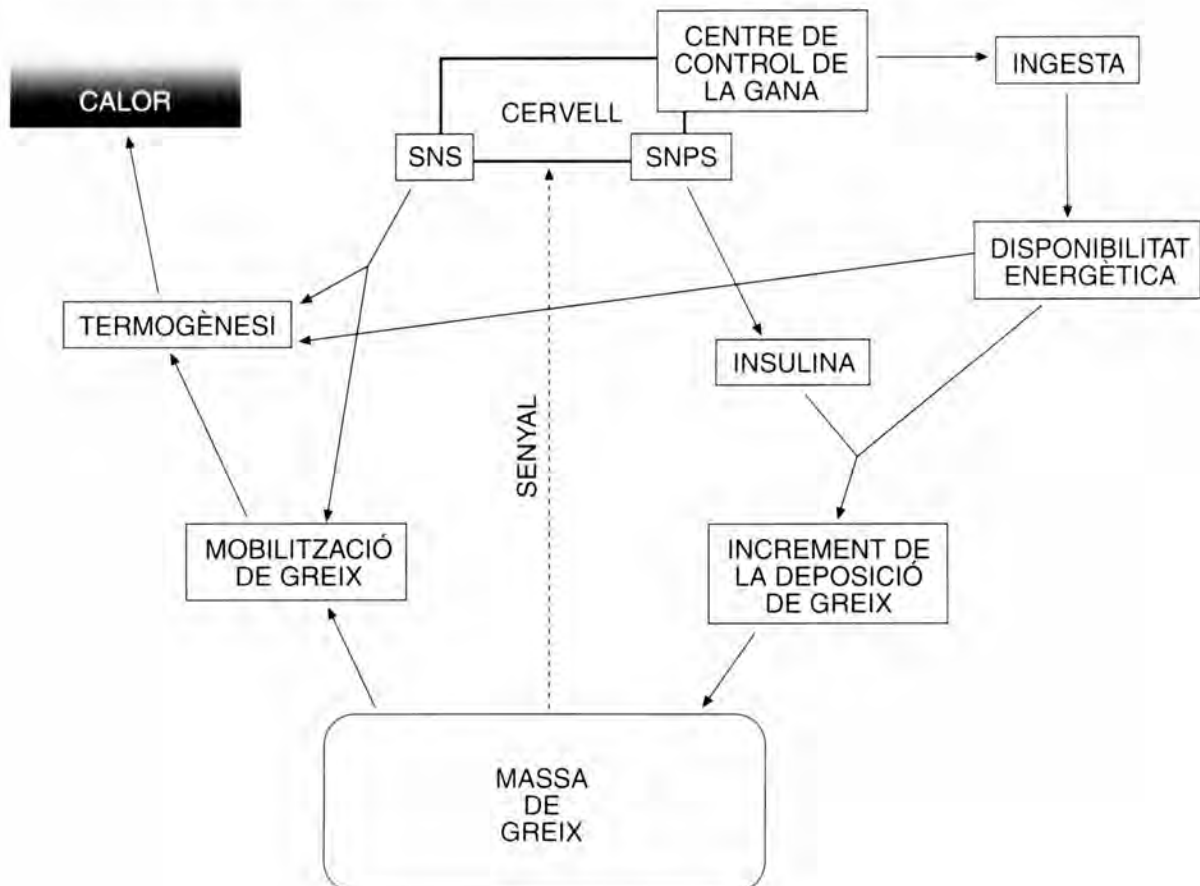
La mateixa definició de l'obesitat no és senzilla i comporta alguns problemes, sobretot el d'on establir el límit entre el sobrepès i l'obesitat lleugera. O, dit

d'altra manera, on acaba el problema estètic sense incidència en el camp de la salut i on comencen els problemes de morbiditat [16]. Probablement hi ha molts tipus d'obesitat, segons les seves característiques nosològiques i, sobretot, etiològiques; per això és un punt clau poder diferenciar els obesos reals dels que tenen simplement un sobrepès sense transcendència sanitària [17].

El control de la ingestió d'aliment és un punt clau de control de la disponibilitat energètica, i és probablement l'aspecte que avui s'investiga més a fons [18]. S'han detectat un nombre important de pèptids que afecten el control de la gana a l'hipotàlem (taula 1): neuropeptid Y [19], colecistoquinina [20], CRH [21] i les recentment trobades orexines [22], entre d'altres. Aquests pèptids fan probablement un paper de mitjancers entre els senyals neurals i hormonals i el control de la ingesta. Cal, però, avançar en el seu estudi per determinar el paper que exerceixen en les complexes relacions entre la insulina, els glucocorticoides i la leptina [23]. La leptina és una proteïna codificada pel gen OB, que va ser descoberta el 1995 [24] i ha estat objecte d'un dels estudis sistemàtics més intensos que es coneixen [25, 26]. Va ser postulada com a senyal de ponderostat, tot assumint que els seus nivells són proporcionals a la quantitat de massa grassa del cos; aquests nivells permetrien, així, indicar al

cervell quina era la massa total de teixit adipós, de manera que aquest podria regular la quantitat de reserves de greix d'acord amb els nivells preestablerts per la informació genètica o adquirida [27]. L'absència del compost senyal de ponderostat provocaria obesitat (aquest és el cas dels ratolins ob/ob, que tenen una mutació al gen OB i no poden sintetitzar leptina) [28], igual que la manca del receptor d'aquesta mateixa leptina (cas dels ratolins db/db o de les rates fa/fa, que tenen leptina però no la reconeixen i, per tant, no la poden fer servir) [29, 30]. En el primer cas, la injecció de leptina feia perdre pes als ratolins sense cap altre problema funcional. No cal dir que les esperances posades per tothom en la leptina van ser extraordinàries amb vista al possible tractament de l'obesitat. Malauradament, la major part dels obesos humans ja tenen nivells elevats de leptina [31], de manera que la seva administració no els pot guarir. D'altra banda, la modulació dels nivells de leptina per diverses situacions fisiològiques [32] sembla excloure que sigui un senyal de ponderostat real, contràriament al que s'havia postulat més per il·lusió que no pas per dades certes. Malgrat tot, cal indicar que la leptina té un paper molt important en el control del pes corporal, com també en la pubertat, i és un element clau en el desenvolupament sexual durant l'adolescència [33].

Figura 1. Esquema dels principals mecanismes implicats en el control del pes corporal



El nostre treball dels últims anys ens ha permès trobar una hormona, l'oleoil-estrona, que té moltes possibilitats de ser un senyal de ponderostat [34], ja que quan es dona a les rates, tant a les primes com a les obesas (incloses les rates fa/fa) [35], les aprima sense pèrdua de proteïna ni altres efectes negatius [36]. Hi ha una clara relació entre l'oleoil-estrona i la leptina, però també en són afectats la insulina i els glucocorticoides [37]. Entre aquests agents hormonaals hi ha la clau del control del pes corporal i la modulació de l'ajustament del ponderostat, aquest complex neurohormonal que determina el manteniment d'una de les variables mantingudes amb més cura i precisió del nostre organisme [38].

Pel que fa als mecanismes que controlen el pes corporal, ara mateix coneixem bastant bé els sistemes responsables de l'ajustament directe de la massa de reserves: la deposició de greix, potenciada sobretot per la insulina amb l'auxili dels glucocorticoides i la seva eliminació mitjançant la lipòlisi i l'oxidació dels substrats resultants d'aquest procés mitjançant la termogènesi [38]. La clau de tot el sistema és el procés termogènic, que no és res més que l'eliminació de l'energia sobrant a l'organisme en forma de calor [39]. Així eliminem l'aliment ingerit de més –si això s'escau–, i el material de reserva que per la raó que sigui hem acumulat innecessàriament [40]. La termogènesi es dispara mitjançant una estimulació simpàtica al teixit adipós marró i a d'altres localitzacions [40, 41]; aquest procés ha estat molt estudiat al teixit adipós marró, sobretot en rosegadors, en els quals és abundant i ben diferenciat [42]. La particularitat d'aquest teixit és el desacoblament de la síntesi d'ATP del procés d'oxidació de substrats, amb l'actuació clau de la proteïna desacobladora UCP-1 [43]. En síntesi: l'activació de la UCP-1 comportaria l'oxidació de substrats sense l'aprofitament d'aquesta energia per la cèl·lula, acompanyada de la generació de calor.

Recentment s'han trobat altres proteïnes amb seqüències comparables (UCP-2, UCP-3) [44, 45] i que tenen localitzacions diverses, l'acció fisiològica de les quals, però, encara no ha estat determinada. Alguns estudis han mostrat que certes mutacions acumulades en la mateixa UCP-1 [46] i en els receptors adrenèrgics específics del teixit adipós marró (receptors b3) [47] podrien ser responsables que alguns tipus d'obesitat es manifestin amb més facilitat. Hi ha hagut un alt nombre d'estudis que tracten de lligar l'existència de mutacions amb la propensió a l'obesitat [48,49], si bé la major part de casos d'obesitat no es poden explicar per aquest procés.

### 3. Tractament de l'obesitat

Malgrat l'avenç considerable dels nostres coneixements en aquest camp, l'apartat terapèutic continua en una situació molt pobre. I no diguem de tot el que correspon a la prevenció... Hi ha un considerable debat que tracta de limitar l'expansió epidèmica de l'obesitat actuant en l'aspecte de la prevenció; així, s'han dictat pautes d'alimentació, d'exercici, etc. que no tenen els efectes desitjats per la senzilla raó que no és possible prevenir una malaltia de la qual no coneixem l'etiopatogènia ni els factors desencadenants, en especial quins aliments o hàbits poden induir obesitat i quins no [50]. De fet, ara mateix impera l'alarmisme i el desconeixement quant a modificar la dieta de països sencers amb l'objectiu de prevenir l'obesitat [1, 51]. Els efectes pràctics han estat exactament els contraris: mai no s'havia estès tant l'obesitat com ara que hi ha mig món preocupat per aturar-la [1, 52]. El problema és que no s'apliquen coneixements científics ni es reconeix el nostre desconeixement i el mètode científic se substitueix per la intuïció i el voluntarisme. No cal dir que tot això genera més

**Taula 1. Principals moduladors hipotalàmics de la ingestió d'aliment**

#### INCREMENTEN LA INGESTIÓ

NPY (neuropèptid Y)  
CCK (colecistoquinina)  
noradrenalina (receptors  $\alpha 2$ )  
galanina  
orexines  
MCM (hormona concentradora de melanina)  
AGRP (proteïna relacionada amb el gen agouti)

#### DISMINUEIXEN LA INGESTIÓ

CRH (hormona alliberadora de corticotropina)  
serotonina [5-hidroxi-triptamina]  
insulina  
bombesina  
urocortina  
 $\alpha$ -MSH (hormona estimuladora dels melanòcits  $\alpha$ )  
GLP-1 (pèptid similar al glucagó 1)  
CART (transcrit regulat per la cocaïna i l'amfetamina)

angoixa i més estrès, amb la complicació addicional que aquests estan entre els principals factors –recoguts– que poden potenciar el desenvolupament de l'obesitat [53], tot plegat unit al fracàs de les dietes en aquest sentit [54].

L'obesitat i el sobrepès es confonen massa sovint en els estudis i en els plantejaments de tractament, malgrat ser entitats força diferents. El tractament amb dieta hipocalòrica continua essent el principal procediment, malgrat que el seu èxit a mitjà i a llarg termini és extremament baix i a curt termini pot produir danys o potenciar altres malalties. L'exercici combinat amb la dieta millora els resultats, però no de forma espectacular. En tot cas, aquests procediments no tenen gens d'èxit en els grans obesos.

El tractament farmacològic presenta algunes possibilitats [55], tot i que ara mateix no hi ha cap fàrmac que permeti guarir l'obesitat, ni tan sols controlar-la amb un mínim de seguretat i efectivitat [56]. De fet, fa poc han estat retirats del mercat alguns dels productes més utilitzats [57]. Dins la panòpia farmacològica actual hi ha des d'agents potenciadors del sistema adrenèrgic considerable (estimuladors, en principi, de la termogènesi) [58] fins a potenciadors de la recaptació de serotonina (i de noradrenalina) [59, 60] directament emparentats amb els antidepressius [61]. Altres fàrmacs intenten impedir la utilització dels greixos bloquejant les lipases [62]. En estudi hi ha tota una sèrie de derivats de la leptina i anorèctics relacionats amb el neuropèptid Y [63] i la colecistoquinina [64], o esteroides com la deshidroepiandrosterona [65] i l'oleoil-estrona [66]. També s'han investigat altres compostos més perillosos, com interleucines [67], bloquejants del metabolisme, i plantejaments poc ortodoxos, com la immunització contra el propi teixit adipós [68]. La cirurgia (lipotomia, liposucció) [69] ha estat utilitzada per corregir algunes masses de greix o per limitar la ingestió en el cas de la cirurgia bariàtrica. Malgrat els seus inconvenients, aquest és l'únic procediment terapèutic a què poden optar molts grans obesos [70].

El coneixement, com tantes vegades en la història de la medicina, ja representa en sí mateix un avenç. De tota manera, cal que el flux d'informació no s'aturi. Si ara mateix bona part de les obesitats mòrbides són incurables, cal que no tractem d'aplicar terapèutiques de dubtós efecte que poden fer encara més miserable la vida del pacient. La forta expansió de l'obesitat, la preocupació creixent de la societat, juntament amb els costos enormes que el seu patiment i el seu tractament comporten, ens fan concebre l'esperança que probablement hi haurà un tomb significatiu en els propers anys, en el sentit de fer un gran esforç investigador per posar fi al problema; és factible fer-ho i val la pena intentar-ho.

## Bibliografia

1. WHO. *Obesity: preventing and managing the global epidemics*. Ginebra: WHO 1998.
2. HILL, J.O.; PRENTICE, A.M. «Sugars and body weight». *Am J Clin Nutr*, núm. 62 (1995), p. 1785-1795.
3. ASTRUP, A.; RABEN, A.; BUEMANN, B.; TOUBRO, S. «Fat metabolism in the predisposition to obesity». *Ann NY Acad Sci*, núm. 827 (1997), p. 417-430.
4. SOLOMON, C.G.; MANSON, J.E. «Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data». *Am J Clin Nutr*, núm. 66, p. 1044S-1050S.
5. GARROW, J.S. *Obesity and related diseases*. Edimburg: Churchill-Livingstone, 1988.
6. BJÖRNTORP, P. «Endocrine abnormalities of obesity». *Metabolism*, núm. 44, Supl. 3 (1995), p. 21-23.
7. ALEMANY, M. «The etiologic basis for the classification of obesity». *Prog Food Nutr Sci*, núm. 13 (1989), p. 45-66.
8. GARNER, D.M.; WOOLEY, S.C. «Confronting the failure of behavioral and dietary treatments of obesity». *Clin Psychol Rev*, núm. 6 (1991), p. 58-137.
9. WOOLEY, S.C.; GARNER, D.M. «Dietary treatments for obesity are ineffective». *Br Med J*, núm 309 (1994), p. 655-656.
10. TORO, J. «Anorexia nerviosa». *Endocrinologia*, núm 42, Supl. 2 (1995), p. 39-40.
11. LIFSHTITZ, F. «Fear of obesity in childhood». *Ann NY Acad Sci*, núm. 699 (1993), p. 230-236.
12. ASHWELL, M. «The Media and slimming». *Proc Nutr Soc*, núm. 50 (1991), p. 479-492.
13. TRUSWELL, A.S. «Pop diets for weight-reduction». *Br Med J*, núm. 285 (1982), p. 1519-1520.
14. ALEMANY, M. «Esperanzas, desesperanzas, mitos y fantasías de las dietas». *Eat Patt Overweight*, núm. 2 (1995), p. 14-17.
15. BRAY, G.A. «Barriers to the treatment of obesity». *Ann Int Med*, núm. 115 (1991), p. 152-153.
16. JEBB, S.A. «Aetiology of obesity». *Br Med Bull*, núm. 53 (1997), p. 264-285.
17. BOUCHARD, C. «Current understanding of the etiology of obesity - Genetic and Nongenetic Factors». *Am J Clin Nutr*, núm. 53 (1991), p. 1561S-1565S.
18. ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R.L.; HIRSCH, J. «Obesity». *N Eng J Med*, núm. 337 (1997), p. 396-406.
19. BECK, B.; BURLET, A.; NICOLAS, J.; BURLET, C. «Hypothalamic neuropeptide-Y [NPY] in obese Zucker rats - implications in feeding and sexual behaviors». *Physiol Behav*, núm. 47 (1990), p. 449-453.
20. VOITS, M.; FÖRSTER, S.; RÖDEL, S.; VOIGT, J.P.; PLAGEMANN, A.; FINK, H. «Obesity induced by unspecific early postnatal overfeeding in male and female rats: Hypophagic effect of CCK-8S». *Naun Schmied Arch Pharmacol*, núm. 354 (1996), p. 374-378.
21. LEFEUVRE, R.A.; AISENTHAL, L.; ROTHWELL, N.J. «Involvement of corticotropin releasing-factor (CRF) in the thermogenic and anorexic actions of serotonin (5-HT) and related compounds». *Brain Res*, núm. 555 (1991), p. 245-250.
22. SAKURAI, T.; AMEMIYA, A.; ISHII, M.; MATSUZAKI, I.; CHEMELLI, R.M.; TANAKA, H. «Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior». *Cell*, núm. 92 (1998), p. 573-585.
23. REMESAR, X.; RAFECAS, I.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J.A.; ALEMANY, M. «Is leptin an insulin counter-regulatory hormone?». *FEBS, Lett*, núm. 402 (1997), p. 9-11.
24. ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J.M. «Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue». *Nature*, núm. 372 (1994), p. 425-431.
25. REMESAR, X.; RAFECAS, I.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J.A.; ALEMANY, M. «Leptin». *Med Res Rev*, núm. 17 (1997), p. 225-234.
26. FRIEDMAN, J.M. «Leptin, leptin receptors, and the control of body weight». *Nutr Rev*, núm. 56 (1998), p. S38-S46.
27. FAUST, I.M. «Signals from adipose tissue». A: COFFI, L.A, et al. [eds]. *The body weight regulation system: normal and disturbed mechanisms*. Nova York, Raven Press, 1981, p. 39-43.
28. PELLEYMOUNTER, M.A.; CULLEN, M.J.; BAKER, M.B.; HECHT, R.

- «Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice». *Science*, núm. 269 (1995), p. 540-543.
29. CHEN, H.; CHARLAT, O.; TARTAGLIA, L.A.; WOOLF, E.A.; WENG, X.; ELLIS, S.J. «Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice». *Cell*, núm. 84 (1996), p. 491-495.
  30. IIDA, M.; MURAKAMI, T.; ISHIDA, K.; MIZUNO, A.; KUWAJIMA, M.; SHIMA, K. «Phenotype-linked amino acid alteration in leptin receptor cDNA from Zucker fatty (fa/fa) rat». *Biochem Biophys Res Commun*, núm. 222 (1996), p. 19-26.
  31. CONSIDINE, R.V.; SINHA, M.K.; HEIMAN, M.L.; KRJAUCIUNAS, A.; STEPHENS, T.W.; NYCE, M.R. «Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans». *N Engl J Med*, núm. 334 (1996), p. 292-295.
  32. TRAYHURN, P.; THOMAS, M.E.A.; DUNCAN, J.D.; RAYNER, V.D. «Effects of fasting and refeeding on ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese (ob/ob) mice». *FEBS Lett*, núm. 368 (1995), p. 488-490.
  33. BARASH, I.A.; CHEUNG, C.C.; WEIGLE, D.S.; REN, H.P.; KABIGTING, E.B.; KUIJPER, J.L.; CLIFTON, D.K.; STEINER, R.A. «Leptin is a metabolic signal to the reproductive system». *Endocrinology*, núm. 137 (1996), p. 3144-3147.
  34. SANCHIS, D.; BALADA, F.; GRASA, M.M.; VIRGILI, J.; PEINADO, J.; MONSERRAT, C.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J.A.; REMESAR, X.; ALEMANY, M. «Oleoyl-estrone induces the loss of body fat in rats». *Int J Obesity*, núm. 20 (1996), p. 588-594.
  35. BALADA, F.; SANCHIS, D.; GRASA, M.M.; VIRGILI, J.; ESTRUCH, J.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J.A.; REMESAR, X.; ALEMANY, M. «Effect of the slimming agent oleoyl-estrone in liposomes on the body weight of Zucker obese rats». *Int J Obesity*, núm. 21 (1997), p. 789-895.
  36. SANCHIS, D.; BALADA, F.; PICÓ, C.; GRASA, M.M.; VIRGILI, J.; FARRERONS, C.; PALOU, A.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J.A.; REMESAR, X.; ALEMANY, M. «Rats receiving the slimming agent oleoyl-estrone in liposomes (Merlin-2) decrease food intake but maintain thermogenesis». *Arch Physiol Biochem*, núm. 105 (1997), p. 663-672.
  37. SANCHIS, D.; ADÁN, C.; ARDEVOL, A.; GRASA, M.M.; CABOT, C.; BALADA, F.; VILA, R.; ESTRUCH, J.; PUERTA, M.L.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J.A.; REMESAR, X.; ALEMANY, M. «Short-term treatment with oleoyl-estrone in liposomes (Merlin-2) strongly reduces the expression of the ob gene in young rats». *Biochem J*, núm. 326 (1997), p. 357-360.
  38. ALEMANY, M. *Obesidad y Nutrición*. Madrid: Alianza Editorial, 1992.
  39. JANSKY, L. «Non-shivering thermogenesis and its thermoregulatory significance». *Biol Rev*, núm. 48 (1973), p. 85-132.
  40. ROTHWELL, N.J.; STOCK, M.J. «A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis». *Nature*, núm. 281 (1979), p. 31-35.
  41. MA, S.W.Y.; FOSTER, D.O.; NADEAU, B.E. «Evidence for liver as the major site of the diet-induced thermogenesis of rats fed a cafeteria diet». *Can J Physiol Pharmacol*, núm. 65 (1987), p. 1802-1804.
  42. FOSTER, D.O.; FRYDMAN, M.L. «Nonshivering thermogenesis in the rat». II. «Measurements of blood flow with microspheres point to brown adipose tissue as the dominant site of the calorogenesis induced by noradrenaline». *Can J Physiol Pharmacol*, núm. 56 (1978), p. 110-122.
  43. LIN, C.S.; KLINGENBERG, E.M. «Isolation of the uncoupling protein from brown adipose tissue mitochondria». *FEBS Lett*, núm. 113 (1980), p. 299-303.
  44. FLEURY, C.; NEVEROVA, M.; COLLINS, S.; RAIMBAULT, S.; CHAMPIGNY, O.; LEVI-MEYRUELS, C.; BOUILLARD, F.; SELDIN, M.F.; SURWIT, R.S.; RICQUIER, D.; WARDEN, C.H. «Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia». *Nature Genet*, núm. 15 (1997), p. 269-272.
  45. LARKIN, S.; MULL, E.; MIAO, W.; PITTMER, R.; ALBRAND, K.; MOORE, C.; YOUNG, A.; DENARO, M.; BEAUMONT, K. «Regulation of the third member of the uncoupling protein family, UCP3, by cold and thyroid hormone». *Biochem Biophys Res Commun*, núm. 240 (1997), p. 222-227.
  46. ESTERBAUER, H.; OBERKOFER, H.; LIU, Y.M.; BREBAN, D.; HELL, E.; KREMPER, F.; PATSCH, W. «Uncoupling protein-1 mRNA expression in obese human subjects: the role of sequence variations at the uncoupling protein-1 gene locus». *J Lipid Res*, núm. 39 (1998), p. 834-844.
  47. CLEMENT, K.; VAISSE, C.; ST.J.MANNING, B.; BASDEVANT, A.; GUY-GRAND, B.; RUIZ, J.; SILVER, K.D.; SHULDINER, A.R.; FROGUEL, P.; STROSBURG, A.D. «Genetic variation in the b3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity». *N Engl J Med*, núm. 333 (1995), p. 352-354.
  48. PALOU, A. *Genes de la obesidad. Nuevas claves en biología molecular*. Barcelona, Acción Médica, 1997.
  49. COMUZZIE, A.G.; ALLISON, D.B. «The search for human obesity genes». *Science*, núm. 280 (1998), p. 1374-1377.
  50. BERRY, E.M.; HIRSCH, J.; MOST, J.; THORNTON, J. «The role of dietary-fat in human obesity». *Int J Obesity*, núm. 10 (1986), p. 123-131.
  51. KUCZMARSKI, R.J. «Prevalence of overweight and weight-gain in the United-States». *Am J Clin Nutr*, núm. 55 (1992), p. S495-S502.
  52. POPKIN, B.M.; DOAK, C.M. «The obesity epidemic is a worldwide phenomenon». *Nutr Rev*, núm. 56 (1998), p. 106-114.
  53. PARHAM, E.S. «The interaction of eating restraint and stressful life events on women's weight and weight changes». *Nutr Res*, núm. 10 (1990), p. 831-835.
  54. WOOLEY, S.C.; GARNER, D.M. «Dietary treatments for obesity are ineffective». *Br Med J*, núm. 309 (1994), p. 655-656.
  55. BLUNDELL, J.E.; HALFORD, J.C.G. «Pharmacological aspects of obesity treatment: Towards the 21st century». *Int J Obesity*, núm. 19, supl. 3 (1995), p. S51-S55.
  56. MANSON, H.E.; FAICH, G.A. «Pharmacotherapy for obesity - do the benefits outweigh the risks?» *N Engl J Med*, núm. 335 (1996), p. 659-660.
  57. MARK, E.J.; PATALAS, E.D.; CHANG, H.T.; EVANS, R.J.; KESSLER, S.C. «Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine». *N Engl J Med*, núm. 337 (1997), p. 602-606.
  58. JÉQUIER, E.; MUNGER, R.; FELBER, J.P. «Thermogenic effects of various beta-adrenoceptor agonists in humans - their potential usefulness in the treatment of obesity». *Am J Clin Nutr*, núm. 55 (1992), p. S249-S251.
  59. ENZI, G.; CREPALDI, G.; INELMEN, E.M.; BRUNI, R.; BAGGIO, B. «Efficacy and safety of dexfenfluramine in obese patients - A multicenter study». *Clin Neuropharmacol*, núm. 11, supl. 1 (1988), p. S173-S178.
  60. HANOTIN, C.; THOMAS, F.; JONES, S.P.; LEUTENEGGER, E.; DROUIN, P. «Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study». *Int J Obesity*, núm. 22 (1998), p. 32-38.
  61. LEVINE, L.R.; ROSENBLATT, S.; BOSOMWORTH, J. «Use of a serotonin re-uptake inhibitor, fluoxetine, in the treatment of obesity». *Int J Obesity*, núm. 11, supl. 3 (1987), p. 185-190.
  62. DRENT, M.L.; LARSSON, I.; WILLIAM-OLSSON, T.; QUADE, F.; CZUBAYKO, F.; VON BERGMANN, K.; STROBEL, W.; SJÖSTRÖM, L.; VAN DER VEEN, E.A. «Orlistat (RO 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: A multiple dose study». *Int J Obesity*, núm. 19 (1995), p. 221-226.
  63. MYERS, R.D.; WOOTEN, M.H.; AMES, C.D.; NYCE, J.W. «Anorexic action of a new potential neuropeptide Y antagonist [D-Tyr27,36,D-Thr32]-NPY (27-36) infused into the hypothalamus of the rat». *Brain Res Bull*, núm. 37 (1995), p. 237-245.
  64. MELTON, P.M.; KISSILEFF, H.R.; PISUNYER, F.X. «Cholecystokinin (CCK-8) affects gastric pressure and ratings of hunger and fullness in women». *Am J Physiol*, núm. 263 (1992), p. R452-R456.
  65. BERDANIER, C.D.; PARENTE, J.A.; MCINTOSH, M.K. «Is dehydroepiandrosterone an antiobesity agent». *FASEB J*, núm. 7 (1993), p. 414-419.
  66. SANCHIS, D.; BALADA, F.; FARRERONS, C.; VIRGILI, J.; GRASA, M.M.; ADÁN, C.; ESTEVE, M.; CABOT, C.; ARDEVOL, A.; VILA, R.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J.A.; REMESAR, X.; ALEMANY, M. «Structural determinants of oleoyl-estrone slimming effects». *Life Sci*, núm. 62 (1998), p. 1349-1359.
  67. MAHONY, S.M.; TISDALE, M.J. «Induction of weight-loss and metabolic alterations by human recombinant tumor necrosis factor». *Br J Cancer*, núm. 58 (1988), p. 345-349.
  68. DE CLERCQ, L.; MOUROT, J.; GENART, C.; DAVIDTS, V.; BOONE, C.; REMACLE, C. «An anti-adipocyte monoclonal antibody is cytotoxic to porcine preadipocytes in vitro and depresses the development of pig adipose tissue». *J Anim Sci*, núm. 75 (1997), p. 1791-1719.
  69. PIERRE, F.F. «Therapeutic megalipoextraction or megaliposculpture». *Obes Surg*, núm. 6 (1996), p. 167-179.
  70. GREENWAY, F.L. «Surgery for obesity». *Endocrinol Metabol Clin North Am*, núm. 25 (1996), p. 1005-1027.